

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevaajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lamotrigin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Alel HLA*B-15:02 kot napovedovalec SJS/TEN pri bolnikih azijskega porekla, zdravljenih z lamotriginom

V primerjavi s prejšnjimi objavljenimi metaanalizami (Zeng et al (2015), Li et al (2014) in Cheung et al (2013)) je metaanaliza Denga et al (2018) vključevala štiri nove študije primer-kontrola v azijski populaciji, kar je povzročilo povečanje združenega vzorca in pokazalo, da je bil HLA-B*1502 odkrit v 15 od 54 (28 %) primerov SJS/TEN, povzročenih z LTG, in v 41 od 313 (13 %) kontrolnih skupin, tolerantnih na lamotrigin. Metaanaliza je pri azijski populaciji dala OR 2,53 (1,25–5,13). Ker se za drugo antiepileptično zdravilo karbamazepin glede na SmPC pred začetkom zdravljenja pri azijski populaciji svetuje testiranje HLA-B*1502, se informacije o opaženi povezavi tega alela tudi s SJS/TEN, ki jih povzroča lamotrigin, štejejo za informativne za zdravnike, ki predpisujejo lamotrigin kot alternativno zdravljenje za karbamazepin. Informacije o zdravilu lamotrigin je treba posodobiti z informacijami o povečanem tveganju za SJS/TEN pri bolnikih azijskega porekla s HLA-B*1502.

Tiki (motorični in vokalni tiki)

Tiki so znani za lamotrigin (na seznamu neželenih učinkov), vendar jih je mogoče podrobneje opredeliti. Devet primerov je vključevalo šest dobro dokumentiranih primerov tikov, vključno z motoričnimi in vokalnimi tiki z lamotriginom (Angus leppan (2019)), in 3 primere Lombrosa (1999), Seemullerja (2006) in Alkina (2007). Jasnega mehanizma delovanja ni bilo mogoče določiti, čeprav je bilo v literaturi predlaganih več mehanizmov delovanja, vključno z regulacijo dopamina, regulacijo serotonina ali regulacijo ekscitatornih aminokislin (EAA).

Ob upoštevanju razpoložljivih dokazov iz primerov, ki poročajo o ponovitvi neželenega učinka po ponovni uporabi zdravila (positive re-challenge) in izzvenenju neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila (positive de-challenge), ter razmerju med odmerkom in odzivom, je mogoče sklepati o vzročni povezavi med lamotriginom in tiki, vključno z motoričnimi in vokalnimi tiki. Ker so tiki na splošno vključeni v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, vendar so le v navodilu za uporabo opredeljeni kot motorični tiki, morajo imetniki dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki vsebujejo lamotrigin, posodobiti informacije o zdravilu z nadaljnjo karakterizacijo tega neželenega zdravila in navesti, da tiki lahko vključujejo motorične in/ali vokalne tike.

Zdravljenje z intravenskimi lipidi (IVL) pri zdravljenju kardiotsičnosti pri prevelikem odmerjanju lamotrigina

Objavljena poročila o primerih Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) in Sirianni et al (2008) poročajo o pozitivnem učinku intravenskega lipidnega zdravljenja (IVL) na razširitev QRS pri bolnikih, ki se ne odzivajo dovolj na natrijev bikarbonat. Ta pozitiven učinek je dodatno podprt z objavljenimi pregledi (Alyahya et al (2018), Cave el al (2009) Lee et al (2023)) in monografijami nacionalnih toksikoloških centrov/centrov za zastrupitve (Nizozemska, Belgija in ZDA), ki kažejo, da bi lahko zdravljenje z IVL imelo vlogo pri zdravljenju kardiotsičnosti, ki jo povzročajo nekatera lipofilna zdravila. Ti pregledi in monografije kažejo, da se zdravljenje z IVL ne sme uporabljati kot zdravljenje prve izbire, lahko pa se uporabi, če druga zdravljenja niso uspešna. Dodatno podporo zagotavlja dostopnost več mehanizmov delovanja, ki lahko pojasnijo učinkovitost IVL pri prevelikem odmerjanju lamotrigina, med katerimi je teorija upadanja lipidov (lipid sink theory) najbolj verjetna. Dodatna druga strategija zdravljenja v informacijah o zdravilu lahko prispeva k izboljšanju izidov kardiotsičnosti, povezane s prevelikim odmerjanjem lamotrigina. LMS zato priporoča spremembo informacij o zdravilu.

Pseudolimfom

Ob upoštevanju dveh objavljenih poročil o primerih Reed et al 2019 (verjetno) in Kazemi et al 2022 (možno), treh spontanah poročil z vzročnostjo, ocenjeno kot "možna", in znanih kožnih reakcij, preobčutljivosti in fototoksičnega potenciala za lamotrigin kot možne poti za ta dogodek, obstaja dovolj dokazov za sklepanje o vzročni povezavi med kožnim pseudolimfomom in lamotriginom. LMS zato priporoča spremembo informacij o zdravilu.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lamotrigin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lamotrigin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Izpuščaj na koži

[...]

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z anamnezo alergije ali izpuščaja pri uporabi drugih antiepileptikov, kajti pogostnost ne-resnih izpuščajev je bila pri takšnih bolnikih po zdravljenju z lamotriginom približno trikrat večja kot pri bolnikih brez takšne anamneze.

Pokazalo se je, da je alel HLA-B*1502 pri posameznikih azijskega porekla (predvsem Kitajci Han in Tajci) povezan s tveganjem za razvoj SJS/TEN pri zdravljenju z lamotriginom. Če je znano, da so ti bolniki pozitivni na HLA-B*1502, je treba uporabo lamotrigina skrbno pretehtati.

- Poglavlje 4.8

Spremeniti je treba naslednji neželeni učinek pod organskim sistemom Psihiatrične motnje:

Tiki (**motorični in/ali vokalni tiki**)

Spremeniti je treba naslednji neželeni učinek pod organskim sistemom Bolezni krvi in limfatičnega sistema s pogostnostjo 'neznana pogostnost':

Pseudolinfom

- Poglavlje 4.9

Spremeniti je treba priporočila za obvladovanje prevelikega odmerjanja na naslednji način:

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico in mu zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Če je indicirano, uporabite terapijo za zmanjšanje absorpcije (aktivno oglje). Nadaljnje ravnanje je odvisno od kliničnih znakov, ob upoštevanju možnih učinkov na srčno prevodnost (glejte poglavje 4.4). **Za zdravljenje kardiotsičnosti, ki se ne odziva dovolj na natrijev bikarbonat, lahko pride v poštev uporaba intravenskega zdravljenja z lipidi.** Izkušnje s hemodializo pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni. Pri šestih prostovoljcih z odpovedjo ledvic se je med 4-urno dializo izločilo iz telesa 20 % lamotrigina (glejte poglavje 5.2).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli <ime zdravila>

[...]

Pomembne informacije o možnih življenjsko nevarnih reakcijah

Maloštevilnim bolnikom se med jemanjem <ime zdravila> pojavi alergijska reakcija ali potencialno življenjsko nevarna kožna reakcija, ki se lahko razvije v resnejše težave, če ni zdravljena. To lahko vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Poznati morate simptome, na katere morate biti pozorni med jemanjem <ime zdravila>. **To tveganje je lahko povezano z različico genov pri ljudeh azijskega porekla (predvsem Kitajcih Han in Tajcih). Če ste takega porekla in če se je v predhodnih testih pokazalo, da nosite to gensko varianto (HLA-B* 1502), se o tem posvetujte z zdravnikom, preden vzamete <ime zdravila>.**

4. Možni neželeni učinki

[...]

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov:

- neobvladljivi gibi telesa **in/ali zvoki ali besede, ki se ponavljajo** (tiki), neobvladljivi mišični krči, ki prizadenejo oči, glavo in trup (*horeoatetoza*), ali drugi nenavadni gibi telesa, npr. trzanje, tresenje ali togost

Drugi neželeni učinki

- **rdeči vozlički ali lise na koži (pseudolimfom)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. september 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. november 2023